



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ **Offenlegungsschrift**  
⑯ **DE 198 12 777 A 1**

⑯ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 7/42**

⑯ Aktenzeichen: 198 12 777.4  
⑯ Anmeldetag: 24. 3. 98  
⑯ Offenlegungstag: 7. 10. 99

⑦ Anmelder:  
Henkel KGaA, 40589 Düsseldorf, DE

⑦ Erfinder:  
Tronnier, Hagen, Prof. Dr.med., 58313 Herdecke, DE

⑮ Entgegenhaltungen:  
DE 196 05 659 A1  
FR 26 98 268  
US 47 13 398  
EP 07 47 039 A2  
EP 07 12 630 A2

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Verfahren zur beschleunigten Aufnahme vom Carotinoiden in Serum und Gewebe  
⑯ Vorgeschlagen wird ein Verfahren zur beschleunigten Aufnahme von Carotinoiden in Serum und Gewebe, welches sich dadurch auszeichnet, daß man dem menschlichen Organismus Mischungen von Carotinoiden und Tocopherolen durch topische Anwendung oder orale Aufnahme zuführt. Die Mischungen eignen sich auch zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln.

**DE 198 12 777 A 1**

**DE 198 12 777 A 1**

# DE 198 12 777 A 1

## Beschreibung

### Gebiet der Erfindung

5 Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet des kosmetischen Sonnenschutzes und hat einerseits ein Verfahren zur beschleunigten Aufgabe von Carotinoiden in Serum und Gewebe zum Gegenstand, während es andererseits die Verwendung von Mischungen aus Carotinoiden und Tocopherolen zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln betrifft.

### Stand der Technik

10 Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß Carotinoide einen photoprotektiven Einfluß auf die menschliche Haut haben. Somit ist die systemische Anwendung dieser Stoffe besonders bei schwach pigmentierter Haut zu empfehlen und bietet eine Ergänzung zur topischen Applikation von Lichtschutzmitteln. Bislang war dieser photoprotektive Effekt nur bei Pflanzen und Algen bekannt, zu mal dies im wesentlichen nur im Zusammenhang mit Provitamin A, speziell  $\beta$ -Carotin berichtet wurde. Die photoprotektive und antioxidative Wirkung der Carotinoide gewinnt erst jetzt allmählich an Bedeutung [vgl. Heinrich et al. in Parf. Kosm. 78, 10 (1997)]. Obschon also Sonnenschutzformulierungen mit einem Gehalt an Carotinoiden, gegebenenfalls in Kombination mit anorganischen Lichtschutzpigmenten oder organischen UV-Filtern gegenüber Zubereitungen, die frei von diesen Terpenderivaten sind, gewisse Vorteile aufweisen, sind die Effekte doch längst nicht zufriedenstellend, weil es mit den Zubereitungen nach dem Stand der Technik bislang nicht möglich ist, 15 in Serum und Gewebe, insbesondere in den oberen Hautschichten eine hinreichend große Carotinoidkonzentration einzustellen.

20 Demzufolge hat die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin bestanden, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, das den eingangs geschilderten Problemen zuverlässig abhilft und insbesondere erlaubt, die Aufnahme und Einlagerung von Carotinoiden im Gewebe zu beschleunigen. Eine weitere Aufgabe hat darin bestanden, Lichtschutzzubereitungen zu entwickeln, welche sich gegenüber dem Stand der Technik durch eine verbesserte Wirkung auszeichnen.

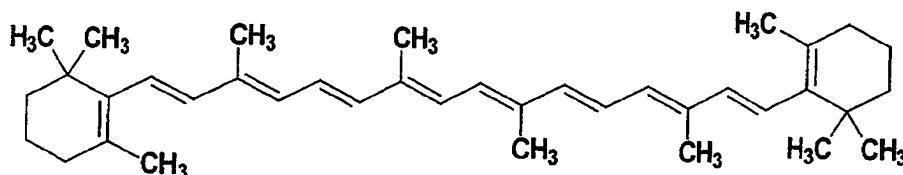
### Beschreibung der Erfindung

30 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur beschleunigten Aufnahme von Carotinoiden in Serum und Gewebe, welches sich dadurch auszeichnet, daß man dem menschlichen Organismus Mischungen von Carotinoiden und Tocopherolen durch topische Anwendung oder orale Aufnahme zuführt.

35 Überraschenderweise wurde gefunden, daß der Zusatz von Tocopherolen die Aufnahme von Carotinoiden durch Gewebe und Serum signifikant beschleunigt. Schon die tägliche Einnahme von 500 I.E./Tag Tocopherole führt zusammen mit einer Dosierung von 25 mg/Tag Carotinoiden innerhalb von 12 Wochen zu einer Verdoppelung des Lichtschutzes gegenüber dem Nullwert und zu einer Verdreifachung des Lichtschutzes gegenüber der Aufnahme der Carotinoidmenge in Abwesenheit von Tocopherolen. Die Erfindung schließt die Erkenntnis ein, daß Mischungen von Provitamin A ( $\beta$ -Carotin) und Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol) besonders wirksam sind.

### Carotinoide

40 Unter Carotinoiden sind Pflanzeninhaltsstoffe zu verstehen, die Gemüsen oder Früchten die gelbe, orange oder rote Farbe verleihen. Chemisch betrachtet handelt es sich um 11- bis 12fach ungesättigte Tetraterpene mit einem Grundgerüst mit 9 konjugierten Doppelbindungen, 8 Methylverzweigungen (einschließlich der möglichen Ringstrukturen) und einer  $\beta$ -Ionon-Ringstruktur an einem Molekülende, während sie sich in der Struktur des anderen Endes des Moleküls unterscheiden. Typische Carotinoide sind beispielsweise  $\beta$ -Carotin bzw. Provitamin A (I),



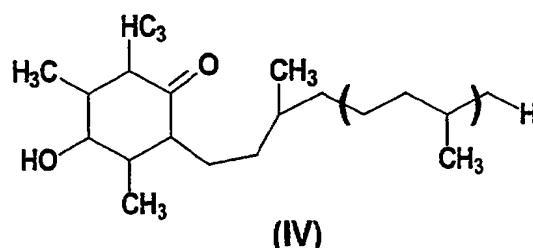
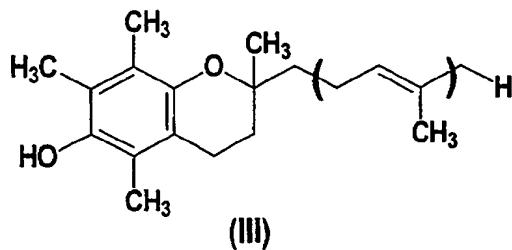
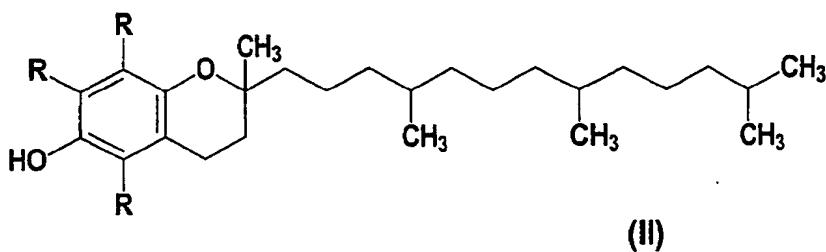
55 (I)

50  $\alpha$ -Carotin, Lutein, Cryptoxanthin, Zeaxanthin und Lycopin. Solubilisate von Carotinoiden und Tocopherolen zur oralen Aufnahme sind ferner aus der Deutschen Offenlegungsschrift DE 196 09 477 A1 bekannt. Die Carotinoide können einzeln oder aber auch in Mischungen eingesetzt werden, wie sie beispielsweise bei der Extraktion aus pflanzlichen Materialien anfallen und unter der Bezeichnung "Betatene" literaturbekannt sind.

### Tocopherole

60 Unter Tocopherolen versteht man in 2-Stellung mit einem 4,8,12,-Trimethyltridecyl-Rest substituierte Chroman-6-ole (3,4-Dihydro-2H-benzopyran-6-ole). In die gleiche Gruppe der Biochinone, d. h. zu den polyprenylierten 1,4-Benzochinonen, gehörnen die Plastochinone, Tocopherolchinone, Ubichinone, Bovichinone, K-Vitamine, Menachinone (2-Methyl-1,4-naphthochinone). In Frage kommen insbesondere  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$  und  $\delta$ -Tocopherole die der allgemeinen Formel (II) folgen (R = Wasserstoff oder Methyl), die  $\epsilon$ -Tocopherole der allgemeinen Formel (III), die noch über die

ursprüngliche ungesättigte Prenylseitenkette verfügen, sowie die  $\alpha$ -Tocopherolchinone und -hydrochinone der allgemeinen Formel (IV), bei denen das Pyran-Ringsystem geöffnet ist.



Neben den Tocopherolen kommen auch deren Derivate, insbesondere Ester mit Carbonsäuren, wie beispielsweise Tocopherolacetat oder -palmitat in Frage. Verfahren zur Herstellung von Tocopherolen sind beispielsweise aus den Druckschriften EP 0610742 A1 (Hoffmann), EP 0641790 A1 (Scotia) und EP 0656894 B1 (Henkel) bekannt. Über den Einfluß von Vitamin E auf die Haut wird beispielsweise von Mayer et al. in Cosm. Toil. 108, 99 (1993) berichtet. Das Gewichtsverhältnis der Carotinoiden zu den Tocopherolen kann sowohl bei der topischen Applikation als auch bei der oralen Aufnahme im Bereich von 90 : 10 bis 10 : 90, vorzugsweise 75 : 25 bis 25 : 75 und insbesondere 60 : 40 bis 40 : 60 betragen.

#### Gewerbliche Anwendbarkeit

Kombinationen von Carotinoiden und Tocopherolen zeigen eine synergistische Verstärkung in der Photoprotektion der Haut. Dieser Effekt wird beispielsweise durch orale Aufnahme der Mischungen erzielt, wobei die Darreichungsform beispielsweise eine Kapsel mit einer Hülle aus Gelatine oder Chitosan sein kann, welche den Wirkstoff spontan oder zeitverzögert freisetzt, so daß letztlich der natürliche Schutz der Haut gegen den schädlichen Einfluß von UV-Strahlen gestärkt wird. Hierzu reicht es in der Regel aus, eine Dosis von etwa 20 bis 50 mg Carotinoid/Tag in Kombination mit einer vergleichbaren Menge Tocopherol aufzunehmen. Bevorzugt sind dabei Mischungen aus Provitamin A und Vitamin E, welche natürlich aus toxikologischer Sicht völlig unbedenklich sind.

Alternativ ist es möglich, die Mischungen auch topisch anzuwenden und den Sonnenschutz lokal zu verstärken. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Verwendung von Mischungen, enthaltend Carotinoide und Tocopherole zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln, in denen die beiden Komponenten im Gewichtsverhältnis 90 : 10 bis 10 : 90, vorzugsweise 75 : 25 bis 25 : 75 und insbesondere 60 : 40 bis 40 : 60 in Mengen von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,5 bis 3 und insbesondere 1 bis 2 Gew.-% – bezogen auf die Zubereitungen – enthalten sein können.

#### UV-Lichtschutzfilter

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung werden die Mischungen aus Carotinoiden und Tocopherolen zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln zusammen mit weiteren UV-Lichtschutzfiltern eingesetzt. Unter UV-Lichtschutzfiltern sind organische Substanzen zu verstehen, die in der Lage sind, ultra-violette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z. B. Wärme wieder abzugeben. Die Filter können bei Raumtemperatur sowohl kristallin als auch flüssig vorliegen; UVB-Filter sind dabei öl- oder wasserlöslich. Als öllösliche Substanzen sind z. B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher und dessen Derivate, z. B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher;
- 4-Aminobenzoësäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoësäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoësäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoësäurecamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester, 2-Cyano-3-phenyl-zimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;

# DE 198 12 777 A 1

- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäuredi-2-ethylhexylester;
- Triazinderivate, wie z. B. 2,4,6-Trianiino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin und Octyltriazon.
- Propan-1,3-dione, wie z. B. 1-(4-tert.-Butylphenyl)-3-(4'methoxyphenyl)propan-1,3-dion.

5 Als wasserlösliche Substanzen kommen in Frage:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze;
- Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencampthers, wie z. B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.

15 Als typische UV-A-Filter kommen insbesondere Derivate des Benzoylmethans in Frage, wie beispielsweise 1-(4'-tert.-

20 Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion oder 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Die UV-A und UV-B-Filter können selbstverständlich auch in Mischungen eingesetzt werden. Neben den genannten löslichen Stoffen kommen für diesen Zweck auch unlösliche Pigmente, nämlich feindisperse Metalloxide bzw. Salze in Frage, wie beispielsweise Titandioxid, Zinkoxid, Eisenoxid, Aluminiumoxid, Ceroxid, Zirkoniumoxid, Silicate (Talc), Bariumsulfat und Zinkstearat. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Neben den beiden vorgenannten Gruppen primärer Lichtschutzstoffe können auch sekundäre Lichtschutzmittel vom Typ der Antioxidantien bzw. Radikalfänger eingesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind Superoxid-Dismutase und Ascorbinsäure (Vitamin C).

## Sonnenschutzmittel

30 Die erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel, die als wasserfeste O/W- oder wasserlöslich W/O-Emulsionen, Lotionen oder Cremes vorliegen, können als weitere Hilfs- und Zusatzstoffe milde Tenside, Ölkörper, Emulgatoren, Überfettungsmittel, Perlglanzwachse, Stabilisatoren, Konsistenzgeber, Verdickungsmittel, Polymere, Siliconverbindungen, biogene Wirkstoffe, Antischuppenmittel, Filmbildner, Konservierungsmittel, Hydrotrope, Solubilisatoren, Insektenrepellentien, Selbstbräuner, Parfümöl, Farbstoffe und dergleichen enthalten.

35 Typische Beispiele für geeignete milde, d. h. besonders hautverträgliche Tenside sind Fettalkoholpolyglycolethersulfate, Monoglyceridsulfate, Mono- und/oder Dialkylsulfosuccinate, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, Fettsäureglutamate, Ethercarbonsäuren, Alkyloligoglucoside, Fettsäureglucamide, Alkylamidobetaine und/oder Proteinfettsäurekondensate, letztere vorzugsweise auf Basis von Weizenproteinen.

40 Als Ölkörper kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbonsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z. B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, Ester von C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Alkoholen (z. B. Finsolv® TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe in Betracht.

45 Als Emulgatoren kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- (1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;
- (2) C<sub>12</sub>/C<sub>18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- (3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- (4) Alkylmono- und -oligoglucoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxilierte Analoga;
- (5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (6) Polyol und insbesondere Polyglycerinester, wie z. B. Polyglycerinpolyricinoleat, Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat oder Polyglycerindimerat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- (7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C<sub>6</sub>/C<sub>22</sub>-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckerkalkohole (z. B. Sorbit), Alkylglucoside (z. B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucoside (z. B. Cellulose);

(9) Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;  
 (10) Wollwachsalkohole;  
 (11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;  
 (12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß DE-PS 11 65 574 und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin sowie  
 (13) Polyalkylenglycole.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht.  $C_{12/18}$ -Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus DE-PS 20 24 051 als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

$C_{8/18}$ -Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen. Bezuglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisationsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die so genannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinat, beispielsweise das Kokosalkylidimethylammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinat, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxylinethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminooethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung Cocamidopropyl Betaine bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer  $C_{8/18}$ -Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO<sub>3</sub>H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkylaminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminooethylaminopropionat und das  $C_{12/18}$ -Acylsarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

Als Oberfettungsmittel können Substanzen wie beispielsweise Lanolin und Lecithin sowie polyethoxylierte oder acyierte Lanolin- und Lecithinderivate, Polyolfettsäureester, Monoglyceride und Fettsäurealkanolamide verwendet werden, wobei die letzteren gleichzeitig als Schaumstabilisatoren dienen.

Als Perlglanzwachse kommen beispielsweise in Frage: Alkylenglycolester, speziell Ethylenglycoldistearat; Fettsäure-alkanolamide, speziell Kokosfettsäurediethanolamid; Partialglyceride, speziell Stearinsäuremonoglycerid; Ester von mehrwertigen, gegebenenfalls hydroxysubstituierte Carbonsäuren mit Fettalkoholen mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, speziell langketige Ester der Weinsäure; Fettstoffe, wie beispielsweise Fettalkohole, Fettketone, Fettaldehyde, Fettether und Fettcarbonate, die in Summe mindestens 24 Kohlenstoffatome aufweisen, speziell Lauron und Distearylether; Fettsäuren wie Stearinsäure, Hydroxystearinsäure oder Behensäure, Ringöffnungsprodukte von Olefinepoxiden mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen mit Fettalkoholen mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Polyolen mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen und 2 bis 10 Hydroxylgruppen sowie deren Mischungen.

Als Konsistenzgeber kommen in erster Linie Fettalkohole oder Hydroxyfettalkohole mit 12 bis 22 und vorzugsweise 16 bis 18 Kohlenstoffatomen und daneben Partialglyceride, Fettsäuren oder Hydroxyfettsäuren in Betracht. Bevorzugt ist eine Kombination dieser Stoffe mit Alkyloligoglucosiden und/oder Fettsäure-N-methylglucamiden gleicher Kettenlänge und/oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearaten. Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethyl-cellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate, (z. B. Carbopole® von Goodrich oder Synthalene® von Sigma), Polyacrylamide, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon, Tenside wie beispielsweise ethoxylierte Fettsäureglyceride, Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie beispielsweise Pentaerythrit oder Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingeengter Homologenverteilung oder Alkyloligoglucoside sowie Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid.

Geeignete kationische Polymere sind beispielsweise kationische Cellulosederivate, wie z. B. eine quaternierte Hydroxyethylcellulose, die unter der Bezeichnung Polymer JR 400® von Amerchol erhältlich ist, kationische Stärke, Copolymeren von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternierte Vinylpyrrolidon/Vinyl-imidazol-Polymere, wie z. B. Luviquat® (BASF), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternierte Kollagenpolypeptide, wie beispielsweise Lauryldimonium hydroxypropyl hydrolyzed collagen (Lamequat®/Grünau), quaternierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Siliconpolymere, wie z. B. Amidomethicone, Copolymeren der Adipinsäure und Dimethylaminohydroxypropyl diethylentriamin (Cartaretine®/Sandoz) Copolymeren der Acrylsäure mit Dimethylallylaminiumchlorid (Merquat® 550/Chemviron), Polyaminopolyamide, wie z. B. beschrieben in der FR-A 2252840 sowie deren vernetzte wasserlöslichen Polymere, kationische Chitinderivate wie beispielsweise quaterniertes Chitosan, gegebenenfalls mikrokristallin verteilt, Kondensationsprodukte aus Dihalogenalkylen, wie z. B. Dibrombutan mit Bisdi-

kylaminen, wie z. B. Bis-Dimethylamino-1,3-propan, kationischer Guar-Gum, wie z. B. Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 der Firma Celanese, quaternierte Ammoniumsalz-Polymer, wie z. B. Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 der Firma Miranol.

Als anionische, zwitterionische, amphotere und nichtionische Polymeren kommen beispielsweise Vinylacetat/Croton-säure-Copolymerem Vinylpyrrolidon/Vinylacrylat-Copolymer, Vinylacetat/Butylmaleat/Isobornylacrylat-Copolymer, Methylvinylether/Maleinsäureanhydrid-Copolymer und deren Ester, unvernetzte und mit Polyolen vernetzte Polyacrylsäuren, Acrylamidopropyltrimethylammoniumchlorid/Acrylat-Copolymer, Octylacrylamid/Methylmethacrylat/tert.-Butylaminoethylmethacrylat/2-Hydroxypropylmethacrylat Copolymer, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer, Vinylpyrrolidon/Dimethylaminoethylmethacrylat/Vinylcaprolactam-Terpolymere sowie gegebenenfalls derivatisierte Celluloseether und Silicone in Frage.

Geeignete Siliconverbindungen sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure- alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor-, glykosid- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Typische Beispiele für Fette sind Glyceride, als Wachse kommen u. a. Bienenwachs, Carnaubawachs, Candelillawachs, Montanwachs, Paraffinwachs oder Mikrowachse gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Wachsen, z. B. Cetylstearylalkohol oder Partialglyceriden in Frage. Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren, wie z. B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat bzw. -ricinoleat eingesetzt werden. Unter biogenen Wirkstoffen sind beispielsweise Desoxyribonucleinsäure, Retinol, Bisabolol, Allantoin, Phytantriol, Panthenol, AHA-Säuren, Aminosäuren, Ceramide, Pseudoceramide, essentielle Öle, Pflanzenextrakte und Vitaminkomplexe zu verstehen. Als Antischuppenmittel können Climbazol, Octopirox und Zinkpyrethion eingesetzt werden. Gebräuchliche Filmbildner sind beispielsweise Chitosan, mikrokristallines Chitosan, quaterniertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinyl-pyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurerrei, quaternäre Cellulose-Derivate, Kollagen, Hyaluronsäure bzw. deren Salze und ähnliche Verbindungen. Als Quellmittel für wässrige Phasen können Montmorillonite, Clay Mineralstoffe, Pemulen sowie alkylmodifizierte Carbo-polypen (Goodrich) dienen.

Zur Verbesserung des Fließverhaltens können ferner Hydrotrope, wie beispielsweise Ethanol, Isopropylalkohol, oder Polyole eingesetzt werden. Polyole, die hier in Betracht kommen, besitzen vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatome und mindestens zwei Hydroxylgruppen. Typische Beispiele sind

- Glycerin;
- Alkylenglycole, wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylen-glycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1000 Dalton;
- technische Oligoglyceringemische mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10 wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%;
- Methylverbindungen, wie insbesondere Trimethylethan, Trimethylolpropan, Trimethylolbutan, Pentaerythrit und Dipentaerythrit;
- Niedrigalkylglucoside, insbesondere solche mit 1 bis 8 Kohlenstoffen im Alkylrest, wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid;
- Zuckerkohole mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit,
- Zucker mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Glucose oder Saccharose;
- Aminozucker, wie beispielsweise Glucamin.

Als Konservierungsmittel eignen sich beispielsweise Phenoxyethanol, Formaldehydlösung, Parabene, Pentandiol oder Sorbinsäure sowie die in Anlage 6, Teil A und B der Kosmetikverordnung aufgeführten weiteren Stoffklassen. Als Insekten-Repellentien kommen N,N-Diethyl-m-toluamid, 1,2-Pentandiol oder Insect repellent 3535 in Frage, als Selbst-bräuner eignet sich Dihydroxyaceton.

Als Parfümöl seien genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten (Lilie, Lavendel, Rosen, Jasmin, Neroli, Ylang-Ylang), Stengeln und Blättern (Geranium, Patchouli, Petitgrain), Früchten (Anis, Koriander, Kümmel, Wacholder), Fruchtschalen (Bergamotte, Zitrone, Orangen), Wurzeln (Macis, Angelica, Sellerie, Kardamom, Costus, Ins, Calmus), Holzern (Pinien, Sandel, Guajak, Zedern, Rosenholz), Kräutern und Gräsern (Estragon, Lemongras, Salbei, Thymian), Nadeln und Zweigen (Fichte, Tanne, Kiefer, Latschen), Harzen und Balsamen (Galbanum, Elemi, Benzoe, Myrrhe, Olibanum, Opoponax). Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z. B. Benzylacetat, Phenoxyethylisobutyrat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Dimethylbenzylcar-binylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Ethylmethyl-phenylglycinat, Allylcyclohexylpropionat, Styrrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z. B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z. B. die Jonone,  $\alpha$ -Isomethylionon und Methyl-cedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpineol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische Öle geringerer Flüchtigkeit, die meist als Aromakomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöl, z. B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Vetiveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labdanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydromyrcenol, Lilial, Lyral, Citronellol, Phenylethylalkohol,  $\alpha$ -Hexylzimtaldehyd, Geraniol, Benzylacetion, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambre Forte, Ambroxan, Indol, Hedioine, Sandelie, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Allylamylglycolat, Cyclovert, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl,  $\beta$ -Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, Iraldein gamma, Phenylessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romillat, Irotyl und Floramat

allein oder in Mischungen, eingesetzt.

Als Farbstoffe können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation "Kosmetische Färbemittel" der Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsmeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, S. 81–106 zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 40 Gew.-% – bezogen auf die Mittel – betragen. Die Herstellung der Mittel kann durch übliche Kalt- oder Heißprozesse erfolgen; vorzugsweise arbeitet man nach der Phaseninversionstemperatur-Methode.

### Beispiele

10

Die Untersuchungen zur Aufnahme von Carotinoiden und zur Photoprotektion wurden mit einem Panel bestehend aus 20 hautgesunden Probanden mit Haut des Lichttyps II nach Fitzpatrick und Pathak durchgeführt. Zu Beginn der 14-wöchigen Untersuchung wurden die Ausgangswerte für jeden Probanden ermittelt. Zwischenuntersuchungen fanden nach 4, 8 und 12 Wochen statt. 2 Wochen nach Beendigung der Zugabe an Carotinoiden wurde die wash-out-Phase bestimmt. Die Konzentration an  $\beta$ -Carotin und Vitamin E sowie Melanin, Hämoglobin und der Oxygenierungsgrad des Hämoglobins wurden mit Hilfe der Reflexionsspektroskopie bestimmt. Die Farbveränderungen während der Carotinoid-Supplementierung wurden mit Hilfe eines Minolta-Chromameters (L-, a-, b-System) in Hautrötung, Gelbanteil und Hauthelligkeit differenziert. Die Tagesdosierung betrug 25 mg einer Betaten-Mischung aus der Alge Dunaliella mit hohem Provitamin A-Anteil alleine und/oder 500 I.E./Tag Vitamin E Fortissimum, Fa. Hernes. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt und stellen die Mittelwerte für das Probandenpanel nach Abschluß der Untersuchung dar; die photoprotektive Wirkung wird gegenüber dem Blindwert (d. h. keine Zugabe von Carotinoid) angegeben.

Tabelle 1

25

### Photoprotektive Wirkung

Bsp.	Zugabe	Photoprotektion [%-rel.]
V1	ohne	100
V2	Betatenmischung alleine	200
V3	Tocopherol alleine	110
1	Betatenmischung + Tocopherol	300

Man erkennt, daß gegenüber dem Blindwert (V1) bei Dosierung der Betatenmischung die Photoprotektion der Haut verdoppelt wird (V2). Setzt man Mischungen von Betatenen und Tocopherol ein, verdreifacht sich der Schutz (1). Beispiel V3 macht dabei deutlich, daß es sich hierbei nicht um eine additive Wirkung handelt, da die gleiche Menge Tocopherol alleine eingesetzt praktisch keinen photoprotektiven Einfluß besitzt.

40

45

50

55

60

65

## DE 198 12 777 A 1

## Rezepturbeispiele

(Mengenangaben als Gew.-%, Wasser ad 100)

5	<b>Sonnenschutzcreme</b>	
10	Cetearylglucoside (and) Cetearyl Alkohol	4,0
15	Hydrogenated Palm Glycerides	2,0
20	Dicaprylyl Ether	8,0
25	Coco Glycerides	6,0
30	Octyl Methoxycinnamate	5,0
35	4-Methylbenzyliden Camphor	3,0
40	Benzophenon-3	4,0
45	Titandioxid	1,0
50	Zinkoxid	1,0
55	α-Tocopherol (Vitamin E)	0,5
60	β-Carotin (Provitamin A)	0,5
65	Octyl Triazone	1,0
70	Glycerin (86 Gew.-%ig)	5,0

30	<b>O/W-Sonnenschutzlotion</b>	
35	Coco Glycerides	20,0
40	Cetearyl Alcohol	5,0
45	Sodium Laureth Sulfate	4,0
50	Coco Caprylate/Caprate	3,0
55	Cetearyl Isononanoate	3,0
60	α-Tocopherol (Vitamin E)	1,0
65	β-Carotin (Provitamin A)	0,5
70	Octyl Methoxycinnamate	7,5
75	Butyl Methoxybenzoylmethane	2,5
80	Benzophenone-11	1,0
85	Glycerine	3,0
90	Soluble Collagen	2,0

## 55 Patentansprüche

1. Verfahren zur beschleunigten Aufnahme von Carotinoiden in Serum und Gewebe, dadurch gekennzeichnet, daß man dem menschlichen Organismus Mischungen von Carotinoiden und Tocopherolen durch topische Anwendung oder orale Aufnahme zuführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Carotinoide einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von, β-Carotin (Provitamin A), α-Carotin, Lutein, Cryptoxanthin, Zeaxanthin und Lycopin.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Tocopherole einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von α-, β-, γ-, δ- und ε-Tocopherol, Plastochinonen, Tocopherolchinonen, Ubichinonen, Bovichinonen, K-Vitaminen, Menachinonen sowie Tocopherolacetat und Tocopherolpalmitat.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Mischungen von Provitamin A und Vitamin E einsetzt.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Carotinoide und die Tocopherole

# DE 198 12 777 A 1

im Gewichtsverhältnis 10 : 90 bis 90 : 10 einsetzt.

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mischungen in Gelatine oder Chitosan verkapselt und dem Organismus oral zuführt.

7. Verwendung von Mischungen, enthaltend Carotinoide und Tocopherole zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man weiterhin organische UV-Lichtschutzfilter einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von 3-Benzylidenacampher und dessen Derivaten, 4-Aminobenzoësäurederivaten, Zimtsäureestern, Salicylsäureestern, Benzophenonderivaten, Benzalmalonsäuren, Triazinderivaten, Propan-1,3-dionen, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäuren, Benzophenonsulfonsäuren und Benzoylmethanderivaten.

9. Verwendung nach den Ansprüchen 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß man weiterhin anorganische Lichtschutzpigmente einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Titandioxid und Zinkoxid.

10. Verwendung nach den Ansprüchen 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man weiterhin Radikalinhhibitoren einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Superoxid-Dismutase und Ascorbinsäure (Vitamin C).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -